



# Agressieve plaveiselcelcarcinomen bij epidermolysis bullosa

Clara Harris<sup>1</sup>, Marieke Bolling<sup>2</sup>, Gilles Diercks<sup>3</sup>

Patiënten met recessieve dystrofische epidermolysis bullosa severe (RDEB-severe) lopen een hoog risico op het ontwikkelen van agressieve cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCCs), vaak zonder klassieke risicofactoren of kenmerkende klinische presentatie. Deze casus beschrijft het agressieve beloop van een cPCC bij een patiënt met RDEB-severe, met recidieven, metastasering en uiteindelijk overlijden, ondanks de oorspronkelijke diagnose van een laag-risico cPCC. De casus benadrukt de tekortkomingen van huidige behandelopties en de noodzaak voor veilige en effectieve ziektecontrole van deze levensbedreigende complicatie bij RDEB-severe. Veelbelovende behandelingsmogelijkheden zoals immunotherapie en doelgerichte therapie bieden mogelijk perspectief.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

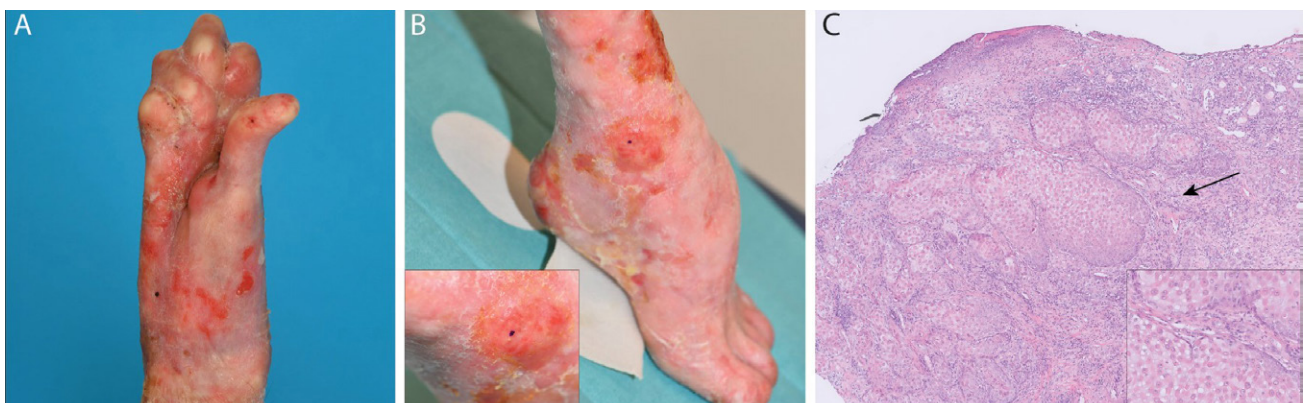
### Anamnese en dermatologisch onderzoek

Een 33-jarige patiënt met epidermolysis bullosa (EB) presenteerde zich op het multidisciplinaire EB-spreekuur van het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten. EB is een groep zeldzame genetische huidziekten, gekenmerkt door mucocutane fragiliteit met als gevolg blaar- en wondvorming. EB wordt ingedeeld in vier hoofdtypen en 34 subtypen en het klinische spectrum varieert van gelokaliseerde blaarvorming tot invaliderende, gegeneraliseerde vormen met extracutane betrokkenheid. [1]

Bij deze patiënt werd het subtype recessieve dystrofische EB severe (RDEB-severe) vastgesteld. Sinds de geboorte had de

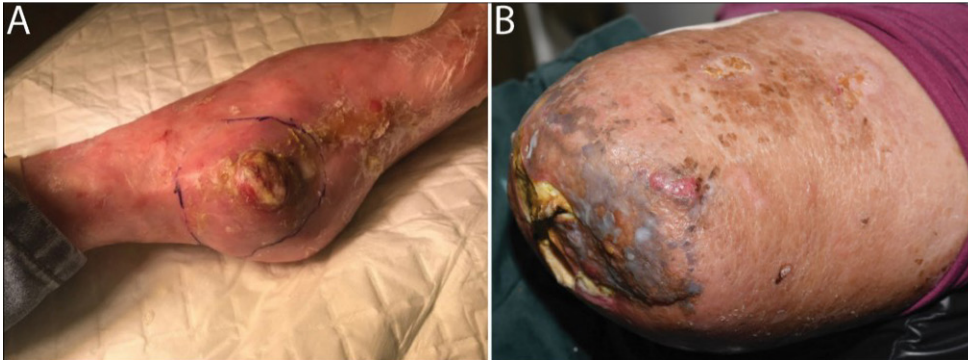
patiënt blaren en uitgebreide chronische wonden, leidend tot littekenvorming met gewrichtscontracturen en vergroeiing van vingers en tenen (pseudosyndactylie) (figuur 1A). Daarnaast ontwikkelde hij vanaf zijn 27e levensjaar meerdere cutane plaveiselcelcarcinomen (cPCCs, n=4), ontstaan in niet-zonbeschenen chronische wonden en radicaal verwijderd middels chirurgische excisie.

In maart 2017, negen maanden na excisie van het laatste cPCC, meldde de patiënt zich met een pijnlijke wond op de mediale malleolus links, aanwezig sinds ruim een jaar. Bij lichamelijk onderzoek werd een ulcus met hypergranulatie ( $\varnothing=4$  cm) binnen een littekengebied gezien (figuur 1B).



Figuur 1. A: Klinische presentatie van de RDEB-severe patiënt met gegeneraliseerde wond- en littekenvorming, leidend tot pseudosyndactylie van de hand rechts. B: In 03-2017 presentatie van het pijnlijke ulcus op de mediale malleolus links met markering voor een diagnostisch stansbiopt. C: Het stansbiopt van het ulcus op de mediale malleolus toont infiltrerende nesten van keratinocyten met milde cytonucleaire atypie in de dermis (zwarte pijl), passend bij een goed gedifferentieerd cPCC. Vergroting van het cPCC rechtsonder: 50 x.

<sup>1</sup> Aios pathologie en PhD kandidaat, afdeling pathologie, Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen  
<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Expertisecentrum voor Blaarziekten Universitair Medisch Centrum Groningen  
<sup>3</sup> Patholoog, afdeling pathologie, Expertisecentrum voor Blaarziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. A: In 01-2018 klinische presentatie van lokaal recidief op mediale malleolus links.  
B: In 12-2019 tumorprogressie van het gemetastaseerd cPCC in de amputatiestomp onder immunotherapie.

### Differentiële diagnose

De meest waarschijnlijke diagnose was een cPCC, aangezien cPCCs veel voorkomende complicaties zijn bij RDEB. [1,2] Een EB-gerelateerde ulcus bleef een differentiaaldiagnose, omdat cPCCs lastig te differentiëren zijn van niet-maligne EB-wonden. Echter, wonden die langer dan vier weken bestaan en meer pijn veroorzaken dan gebruikelijk, hebben een verhoogde kans maligne te zijn. Daarom werd besloten om een diagnostisch stansbiopt te verrichten.

### Aanvullend onderzoek en behandeling

Histologisch werden in de dermis infiltrerende nesten van atypische keratinocyten aangetroffen, passend bij de diagnose van een goed gedifferentieerd cPCC (figuur 1C). Aangezien het cSCC geen kenmerkende klinische presentatie vertoonde en niet te onderscheiden was van het omliggende ulcus, was het lastig om de tumordiameter te bepalen en een adequate resectiemarge te creëren. Om die reden is ervoor gekozen om een ruime excisie (marge  $\approx 20$  mm) rondom het afgenomen stansbiopt uit te voeren en werd het cPCC radicaal verwijderd. Op basis van de excisie werd een tumordiameter van  $\leq 2$  cm geschat en er werden geen histopathologische hoogrisico-kenmerken aangetoond, zoals lymfangio-invasie of perineurale invasie. Vandaar werd volgens de risicoclassificatie geconcludeerd dat het gaat om een cPCC met een laag risico op een ongunstige uitkomst, zoals een recidief of (lymfeklier) metastasen. [3] Tevens werd echografisch onderzoek van de linkerlies verricht, waarbij geen evident pathologisch vergrote lymfeklieren werden gezien.

### Postoperatief beloop

Tien maanden later echter, in januari 2018, werd een snel groeiend lokaal recidief ( $\varnothing \approx 3,5$  cm) gediagnosticeerd (figuur 2A), waarvoor meerdere irradiërende excisies werden uitgevoerd. Omdat lokale chirurgische behandelmogelijkheden ontbraken, werd een trans-tibiale amputatie verricht, waarbij de tumor radicaal werd verwijderd. Kort daarna werd een lymfekliermetastase vastgesteld, die door een lymfeklierdissectie krap werd geresecteerd.

In juli 2018 presenteerde de patiënt zich met een zwelling in de fossa poplitea, waarbij opnieuw lymfekliermetastasen werden aangetroffen. De lymfeklierdissectie was irradiërend en toonde

extranodale groei, waardoor, mede naar wens van patiënt, een transfemorale amputatie werd uitgevoerd. Acht maanden na de amputatie werd in de stomp een tumormassa aangetoond, wederom gediagnosticeerd als gemetastaseerd cPCC. Door gebrek aan curatieve behandelmogelijkheden werd in september 2019 gestart met immunotherapie (cemiplimab), op basis van gunstige resultaten bij niet-EB-patiënten. [4] Maar vanwege tumorprogressie met botinvasie en nieuwe lymfekliermetastasen werd de immunotherapie na drie maanden gestaakt (figuur 2B). Na multidisciplinair overleg koos de patiënt uiteindelijk voor palliatieve zorg en de patiënt is in augustus 2020 aan de gevolgen van het gemetastaseerd cPCC overleden.

### BESPREKING

Deze casus illustreert dat cPCCs bij patiënten met EB een agressief beloop tonen ondanks het ontbreken van histopathologische hoogrisico-kenmerken. Ook recente studies, inclusief een onderzoek in het EB cohort van het UMCG, concludeerden dat cPCCs in patiënten met EB ook zonder histopathologische risicofactoren een hoog risico hebben op lokaal recidieven en metastaseringen. [2]

Het biologische gedrag van cPCCs in EB is duidelijk agressiever dan dat van UV-geïnduceerde cPCCs, maar de onderliggende pathogenese is nog niet volledig begrepen. De locatie van cPCCs bij patiënten met EB ondersteunt echter de hypothese dat persisterende wond- en littekenvorming een belangrijke rol speelt in het creëren van een 'tumor-prone microenvironment', waardoor mogelijk de ontwikkeling van agressieve tumoren wordt gefaciliteerd. [2] Dit zou een mogelijke verklaring kunnen zijn voor de ontwikkeling van het agressieve cPCC bij de beschreven patiënt, aangezien deze tumor ontstond in een gebied met atrofische littekenvorming. De huidige behandeling bestaat uit regelmatige screening en het verrichten van ruime chirurgische excisies. De behandelopties zijn echter ontoereikend, wat wordt ondersteund door een hoog percentage irradiërend geresecteerde tumoren en een slechte prognose, waaronder een mediane overleving van  $\leq 5$  jaar bij patiënten met RDEB-severe. [2] Daarom is er een dringende behoefte aan tijdige herkenning en veilige en effectieve ziektecontrole, met name met curatieve en preventieve intentie.

In de nabije toekomst zouden nieuwe behandelmogelijkheden, zoals immunotherapie en doelgerichte therapie, een essentiële bijdrage kunnen leveren aan de behandeling van gevorderde cPCCs bij EB. Hoewel bij de beschreven patiënt cemiplimab werd gestaakt vanwege ziekteprogressie, leidde cemiplimab in recente publicaties tot een langdurige klinische respons in patiënten met RDEB-severe met gemetastaseerde cPCCs. [5] Verder ondersteunen de resultaten van een klinische trial rigosertib als een veelbelovende doelgerichte therapie voor cPCCs in EB, aangezien rigosertib een complete respons induceerde bij patiënten met RDEB-severe. [6]

Tevens is er behoefte aan minder invasieve diagnostiek, aangezien cPCCs bij EB lastig te herkennen zijn en frequente

bioptafname leidt tot nieuwe wondvorming en vertraagde genezing. In de toekomst zouden non-invasieve technieken kunnen worden geïmplementeerd, zoals 'in vivo staining', waarbij een fotosensitieve stof op de verdachte laesie wordt aangebracht en tumorcellen door belichting zichtbaar gemaakt worden. [7] Daarnaast zou 'swab-based RNA profiling' kunnen bijdragen aan de moleculaire identificatie van cPCC via RNA-sequencing van swabs genomen van verdachte EB-wonden.

Afsluitend kan worden geconcludeerd dat toekomstig onderzoek cruciaal is om de meest effectieve diagnostische methoden en behandelmogelijkheden voor deze levensbedreigende complicatie bij EB te bepalen.

### LEERPUNTEN

- Cutane plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met epidermolysis bullosa (EB), met name het subtype recessieve dystrofische EB-severe, tonen agressief gedrag met een slechte prognose, ondanks het ontbreken van histopathologische risicofactoren.
- Cutane plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met epidermolysis bullosa tonen geen kenmerkende klinische presentatie en zijn niet te onderscheiden van chronische wonden, wat het lastig maakt om ze tijdig te herkennen, om de tumorgrenzen te bepalen en een adequate resectiemarge te creëren.
- Huidige behandelopties, met name voor lokaal gevorderde en/of gemetastaseerde cutane plaveiselcelcarcinomen bij

epidermolysis bullosa, zijn ontoereikend en er is dringende behoefte aan veilige en effectieve ziektecontrole.

- Immunotherapie (cemiplimab) en doelgerichte therapie (rigosertib) zijn veelbelovende behandelmogelijkheden voor patiënten met epidermolysis bullosa in de nabije toekomst.

### TREFWOORDEN

Cutaan plaveiselcelcarcinoom – epidermolysis bullosa – metastasering - immunotherapie

### GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br. J. Dermatol.* Blackwell Publishing Ltd; 2020.
2. Harrs C, van den Akker PC, Baardman R, Duijpmans JC, Horváth B, van Kester MS, et al. The aggressive behaviour of squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa: analysis of clinical outcomes and tumour characteristics in the Dutch EB Registry. *Br J Dermatol.* 2022;187:824–6.
3. NVDV. Richtlijn Plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de huid. 2018.
4. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, Lewis KD, Schmults CD, Hernandez-Aya L, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020;21:294–305. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4)
5. Trefzger L, Hess ME, Scholten L, Technau-Hafsi K, Meiss F, Boerries M, et al. Variable outcome of immunotherapy in advanced multiple cutaneous squamous cell carcinomas in two patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2023;103. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2024533857&from=export>
6. Laimer M, Andrew P South AP, Elisabeth Mayr SK, Banner L, et al. Efficacy and safety of rigosertib in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa associated advanced/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2025;Accepted M:<https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf205>.
7. Yang N, Yang Y, Zhang W, Li X, Jiang H, Kou H, et al. Efficacy of PDD-guided tumor excision combined with photodynamic therapy in cutaneous squamous cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2025;51:104469. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104469>

### CORRESPONDENTIEADRES

Clara Harrs

E-mail: [c.harrs@umcg.nl](mailto:c.harrs@umcg.nl)